PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 49/00, 47/48, 51/10

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/18439

A2

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

6. April 2000 (06.04.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/07198

(22) Internationales Anmeldedatum: .,

29. September 1999

(29.09.99)

A4. 5 (30) Prioritätsdaten:

198 45 798.7

3-12-83-

29. September. 1998 (29.09.98)

4, 8799,39

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). MUSCHICK, Peter [DE/DE]; Biesenthaler Weg 3, D-16321 Ladeburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, ES, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: USE OF NEOANGIOGENESIS MARKERS FOR DIAGNOSING AND TREATING TUMOURS BY THERAPY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NEOANGIOGENESE-MARKERN FÜR DIAGNOSE UND THERAPIE VON TUMOREN

(57) Abstract

The invention relates to the use of conjugates consisting of neoangiogenesis markers and active groups for diagnosing and/or treating tumours by therapy, to novel neoangiogenesis marker conjugates, to agents containing these compounds, and to methods for producing

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Konjugaten aus Neoangiogenese-Markern und Wirkgruppen zur Diagnose und/oder Therapie von Tumoren, sowie neue Neoangiogenese-Marker-Konjugate, diese Verbindungen enthaltende Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

and the dealers and the grands of the earliest

the state of the state at the Topical policy of the second

ការប្រជាពលមានមែនរបស់ ប្រជាពលមានសម្រេច ប៉ុស្សា

15 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI :	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg : .	SN	Senegal
AU-	Australien ;	GA	Gabun ,	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
вв	Barbados	GH	Ghana	MĢ	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin ·	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien ·	IL.	Israel	MR.	Mauretanien	UG 😘	Uganda
BY	Belarus .	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada ·	. IT	Italien I in	MX	- Mexiko :		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG -	Kongo	· KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	; YU	Jugoslawien
CI-	Côte d'Ivoire"	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zim babwe
CM	Kamerun		Korca	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation	• •	
DE	Dentschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan ,		
DK	D&nemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 00/18439 PCT/EP99/07198

Verwendung von Neoangiogenese-Markern für Diagnose und Therapie von Tumoren

- Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt die Verwendung von Konjugaten aus Neoangiogenese-Markern bzw. Teilsequenzen von Neoangiogenese-Markern und Wirkgruppen zur Diagnose und Therapie von Tumoren.
- Benigne und maligne Tumoren sind weit verbreitete Krankheiten in den Industrienationen. Maligne Formen stellen eine der häufigsten Todesursachen dar.
 - Eine Behandlung von Tumoren erfolgt derzeit auf drei unterschiedlichen Wegen. Diese sind chirurgische Entfernung des Tumors, Chemotherapie und Strahlentherapie. Die genannten Methoden sind jedoch mit einer Vielzahl von Nachteilen behaftet und führen nur in einer sehr begrenzten Anzahl von Fällen zum Erfolg. Bei der chirurgischen Entfernung eines Tumors sind wesentliche Voraussetzungen die eindeutige Lokalisierung der Läsion und die gute Zugänglichkeit des zu operierenden Bereiches. Bei der Chemotherapie sind in aller Regel gravierende systemische Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. In der Strahlentherapie tritt häufig der Fall ein, daß hypoxische Tumoren nicht auf die Therapie ansprechen bzw. daß nicht-hypoxische Läsionen im Verlauf der Therapie hypoxisch werden und nicht vollständig zerstört werden können. Es kommt dann in aller Regel zu einem Rezidiv.

Stand des Wissens ist, daß Tumore für ihre Versorgung auf Blutgefäße angewiesen sind (J. Folkman, Ann. Intern. Med. 1975, 82: 96-100; J. Folkman, R.S. Cotran, Int. Rev. Exp. Path. 1976, 16: 53-65). Um schneller wachsen zu können, sezernieren Tumore Substanzen, die zu Gefäßneubildung (Neovaskularisierung) führen (M.A.J. Gimbrone et al., J. Exp. Med. 1972, 136: 261-276). Bekannte Inhibitoren des Gefäßwachstums sind Angiostatin (M.S. O'Reilly et al., Cell

15

20

25

,5

: 10

diesen mit Tumoren Therapie 88: 277-285). Die von 1997. Wachstumsinhibitoren führte in Tiermodellen zu gewissen Erfolgen, die aber noch nicht als ausreichend anzusehen sind (M.S. O'Reilly et al., Nat. Med. 1996, 2: 689-692). Taxol (Paclitaxel) hat sich in Tierversuchen als sehr wirksamer Angiogeneshemmer erwiesen, vor allem für Brusttumoren. Epothilone binden noch besser an Mikrotubuli-Bindungsstellen, die im Angiogeneseprozeß eine Rolle spielen und können sogar Taxol aus seiner Bindung verdrängen (D.M. Bollag et al., Cancer Res. 1995, 55: 2325-2333). Epothilone zeichnen sich durch eine hohe cytotoxische Aktivität aus (G. Höfle et al., Angew. Chem. 1996, 108: 1671-1673; M.R. Grever et al., Semin. Oncol. 1992, 35: 1567-1569). Ein Beispiel für einen Rezeptor, der ausschließlich in neu gebildeten Gefäßen exprimiert wird und nicht in Gefäßen, die während des normalen Wachstums entstehen, ist Thy-1 (Lee et al., Circ. Res. 1998, 82: 845-851). Antikörper bzw. spezifische Marker für Antikörperfragmente gegen Thy-1 sind daher Neoangiogenese. Der natürliche Ligand für Thy-1 ist bisher nicht bekannt. Weiterhin wurden gentherapeutische Ansätze beschrieben, die auf die Unterbindung der Neovaskularisierung abzielen (F. Griselli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95: 6367-6372). Aber auch diese Verfahren haben bislang jedoch nicht zu überzeugenden Erfolgen geführt.

20

.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Verbindungen zu finden, die zur therapeutischen Behandlung von Tumoren geeignet sind und die die Nachteile der Vorgehensweise des Standes der Technik überwinden.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst. 25

Es wurde gefunden, daß Konjugate aus Neoangiogenese-Markern, und einer oder mehrerer Wirkgruppen hervorragend zur Diagnose und Therapie von Tumoren geeignet sind.

. . 30

Die Erfindung betrifft somit neue Konjugate aus Neoangiogenese-Markern und mindestens einer Diagnose- und/oder Wirkgruppe, Verfahren zu deren Herstellung, diese Konjugate enthaltende Mittel, sowie deren Verwendung in der M.China

501

10 Act 10

Church...

150 00

15

20

Diagnostik und Therapie.

Es wurde gefunden, daß Konjugate aus Neoangiogenese-Markern, und einer Wirk- bzw. Diagnostikgruppe sich nach systemischer (intravenöser oder intraarterieller) oder lokaler (intersititieller oder intratumoraler) Injektion in Geweben anreichern, in denen vermehrt Neoangiogenese stattfindet. Neoangiogenese-Marker sind Verbindungen, die sich speziell in Gebieten von Gefäßneubildungen anreichern, die nicht mit Bereichen der natürlichen Gefäßbildung in der embryonalen Phase (Angiogenese) identisch sind. Neoangiogenese findet praktisch ausschließlich in Tumoren statt (Lee et al., Circ. Res. 1998; 82:845-851).

Überraschenderweise behalten die Neoangiogenese-Marker trotz Kopplung an eine Wirkgruppe ihre hohe Spezifität, so daß auch bei geringer Dosierung eine therapeutisch wirksame Anreicherung der Wirkgruppe am Zielort erreicht werden kann. Auch ist die Verweilzeit der Konjugate lang genug, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. Die Konzentration in anderen Geweben erreicht bei dieser Dosierung keine toxische Konzentrationen, insbesondere auch deswegen, weil die nicht an die Rezeptorzellen bindenden Wirkgruppen enthaltenden Konjugate überraschend schnell aus dem Körper eliminiert werden und damit die durch ungebundenes Konjugat verursachte Belastung für den Patienten minimal ist. Die beobachteten systemischen Nebenwirkungen sind daher gering.

Uberraschenderweise werden darüber hinaus einige der erfindungsgemäßen Konjugate nach Bindung an die Rezeptoren als Substanz-Rezeptor Komplex in die Zelle aufgenommen. Somit gelingt es nicht nur, die Wirkgruppen gezielt an den Krankheitsherd zu transportieren, sondern auch intrazellulär zu deponieren. Vor allem bei solchen Wirkgruppen, welche weniger gut verträglich sind und vornehmlich intrazellulär ihre Wirkungen erzielen, ist dies für eine Therapie von entscheidendem Vorteil.

Als Neoangiogenese-Marker seien beispielhaft die folgenden Verbindungen

WO 00/18439 PCT/EP99/07198

-4-

genannt: Antikörper oder deren single-chain Fragmente oder lösliche rekombinante Rezeptoren bzw. am Rezeptor bindende Substrate., die sich richten gegen VEGF(-A,-B,-C,-D), gegen PIGF, aFGF, bFGF, PDGF, TGF-α, TGF-β, HGF, IGF-I, B61/LERK-1, FIk-1, FIk-1/KDR, G-CSF, GM-CSF, TNF-α, MCP-1, IL-8, PD-ECGF, Tie-1, Tie-2 und Thy-1 sowie die Verbindungen Paclitaxel und Derivate, Epothilon und Derivate. Außerdem kommen in Frage die antiangiogenen Faktoren Endostatin, 16 kDa Prolactin Fragment, Fibronectin Peptide, TIMP1,2,3,4, PAI-1 und 2, PF4, IP-10, Gro-β, Angiopoetin 2, Fumagillin (AGM1470), SCE (Shark Cartilage Extract), Thrombospondin, Angiostatin 2-Methoxyestradiol und Genistein:

Als Wirkgruppen kommen in Frage Chemoterapeutika, radio-oder photosensibilisierende Substanzen wie z.B. Nitroimidazol oder Porphyrine, Antikörper, Antikörperfragmente, Peptide, Kohlenhydrate oder Oligonukleotide. Die Wirkgruppen können aber auch radioaktive Metallisotope und deren Metallkomplexe sowie radioaktive Isotope verschiedener Nichtmetalle sein, wobei letztere entweder direkt oder über einen geeigneten Rest an den Neoangiogenese-Marker gebunden sind.

Erfindungsgemäß verwendbar sind Konjugate mit einer oder mehreren Wirkgruppen, die über geeignete Träger, z.B. Polymere, gebunden sein können.

Als Chemotherapeutika seien beispielhaft genannt Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, Methotrexat, 5.Fluoruracil, 6-Thioguanin, Cytarabin, Cyclophosphamid und Cisplatin, sowie weitere konventionelle Chemotherapeutika (siehe z.B. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 2ed ed., V.T. De Vita, Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg, J.B. Lippincot Co., Philadelphia, PA, 1985, Kapitel 14). Unter den genannten bevorzugt ist Cisplatin bzw. Platinderivate.

Als Wirkgruppe sind weiterhin in experimentellen Studien verwendeten Arzneimittel, wie z.B. Mercaptopurin-, N-Methyl-Formamid-, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol-, Melphalan-, Hexamethylmelanin-, Galliumnitrat-, 3% Thymidin-, Dichlormethotrexat-, Mitoguazon-, Sumarin-, Bromdeoxyuridin-, Ioddeoxyuridin-,

10

15

20

25

1-(2-Chlorethyl)-3-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1-nitrosoharnstoff-, N,N'-Semustin, Azacitidin-, Dibromdulcitol-, Hexamethylen-bis-acetamid-, Asparaginase-, Ifosfamid, 2-Mercaptoethansulfonat-, Teniposid-, Taxol-, 3-Deazauridin-, Folsäureantagonist-, Homoharringtonin-, Cyclo-Cytidin-, Acivicin-, 5 ICRF-187-, Spiromustin-, Levamisol-, Chlorozotocin-, Aziridinylbenzochinon-, Spirogermanium-, Aclarubicin-, Pentostatin-, PALA-, Carboplatin-, Amsacrin-, Iproplatin-, Misonidazol-, Dihydro-5-azacytidin-, ್ಯಾಂಕರ್ ಕCaracemid-, ಾಣಿಕ್ಷಣ . dôxorubicin, Menogaril-, Triciribinphosphat-, Fazarabin-, Tiazofurin-, Teroxiron-, ⊊ாற்கு ்Ethiofos-, ்டிN-(2-Hydroxyethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-acetamid-, Mitoxantron-, Acodazol-, Amonafid-, Fludarabinphosphat-, Pibenzimol-, Didemnin B-, 10 Merbaron-, Dihydrolenperon-, Flavon-8-essigsäure-, Oxantrazol-, Ipomeanol-, Trimetrexat-, Deoxyspergualin-, Echinomyzin, und Dideoxycytidin (vgl. NCI enityo → Investigational Drugs, Pharmaceutical Data 1987, NIH Publication No.88-2141, Revised November 1987).

15

Als Wirkgruppe geeignet sind weiterhin Antisense-Oligonucleotide; Aptamer-Oligonucleotide; PTK-Blocker wie z,B. Quercetin, Genistein, Erbstatin, Lavendustatin A, Herbimycin A oder Aeoplysin-1 oder synthetische PTK-Blocker wie z.B. Tyrphostine, S-Aryl-Benzylidenmalononitril-Verbindungen oder Benzylidenmalononitril (BMN)-Verbindungen.

Als Wirkgruppe kommen auch in Frage Radionuklide enthaltende Gruppen.
Erfindungsgemäß einsetzbare Radionuklide umfassen Alpha-, Beta- und/oder
Gamma-Strahler, Positronen.Strahler, Auger-Elektronen.Strahler, RöntgenStrahler und Fluoreszenz-Strahler, wobei beta- oder alpha-Strahler für

therapeutische Zwecke bevorzugt sind.

Entsprechende Radionuklide sind dem Fachmann bekannt und umfassen Radionuklide der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.

30

Da bei Beta-Emittern der Dosisabfall sehr steil ist, sind Isotope, die sowohl Betaals auch Gamma-Strahlung emittieren, (z.B. Rhenium-, Yttrium- oder Indiumisotope) besonders bevorzugt. Die Bindung des Radionuklids an den Neoangiogenese-Marker-Rest erfolgt entweder direkt oder – insbesondere bei metallischen Radionukliden, wie z.B. einem Nuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y - über einen entsprechenden Komplexbildner, der an den Neoangiogenese-Marker gekoppelt ist. Gleiches gilt für Metalle, die als MRI-Kontrastmittel geeignet sind. In beiden Fällen besonders bevorzugt sind Derivate von DTPA, EDTA, TTHA sowie makrozyklische Liganden wie DOTA.

10

5

Auf Grund ihrer leichten Detektierbarkeit eignen sich Konjugate mit Radionukliden besonders gut, da ein Therapieerfolg leicht mit radiodiagnostischen Methoden überwacht werden kann. Besonders empfindlich sind aber auch Ultraschall- und Nahinfrarot-detektierende Komponenten.

La tradición necesar per el entre de la constante de la consta

15

Als radiosensibilisierende Wirkgruppen kommen bevorzugt in Frage Nitroimidazolderivate oder andere Verbindungen, die in der Lage sind, bei Bestrahlung mit Röntgenstrahlen freie Radikale abzuspalten.

20 A

Als photosensibilisierende Wirkgruppen kommen bevorzugt in Frage Porphyrinderivate oder andere Verbindungen, die in der Lage sind, bei Bestrahlung mit Licht freie Radikale abzuspalten.

Somit betrifft die Erfindung neue Neoangiogenese-Marker-Konjugate der Formel

$$N-(L^1-W^1)_n \tag{I}$$

$$(N - L^1)_n - Z - (L^2 - W^2)_m$$
 (II)

30

$$[(N - L^{1})_{n} P^{1}]_{o} - Z - [P^{2} - (L^{2} - W^{2})_{m}]_{p}$$
 (III)

$$[(N - L^{1})_{n} - P^{1}]_{o} - R - Q - [P^{2} - (L^{2} - W^{2})_{m}]_{p}$$
 (IV)

worin

- N für einen Neoangiogenese-Marker-Rest abgeleitet von Neoangiogenese-Markern, Neoangiogenese-Marker-Teilsequenzen, Neoangiogenese-Rezeptor-5 Agonisten oder Antagonisten steht,
- für eine direkte Bindung oder ein Brückenglied, wobei L¹ und L² auch identisch sein können,
- für eine Zentraleinheit, z.B. ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Sauerstoff-, Schwefelatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die von Heteroatomen unterbrochen oder mit Heteroatomen substituiert sein kann, und die linear oder verzweigt sein kann.
- P¹ P² für Polymere steht, die verschieden oder gleich sein können,
 - für eine Wirkgruppe steht, die ein Diagnostikum oder Therapeutikum darstellt, wobei das Diagnostikum ein MRI, Röntgen-, Ultraschall- oder Nahinfrarot-Kontrastmittel darstellt und das Therapeutikum ein Chemotherapeutikum, ein Zytostatikum, einen PTK-Blocker, Wachstumsfaktorenhemmer, oder ein Anti-Proliferativum darstellt,
 - für eine Wirkgruppe steht, die ein Diagnostikum, d.h. ein MRI, Röntgen Ultraschall- oder Nahinfrarot-Kontrastmittel darstellt oder ein Radionuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y enthält oder die abgeleitet ist von einem Arzneimittel, z.B. einem Chemotherapeutikum, einem Zytostatikum, einem PTK-Blocker,
 - 25 Wachstumsfaktorenhemmer oder einem Anti-Proliferativum,
 - R, Q für Brückenglieder stehen, die so beschaffen sind, daß die Bindung im Körper aufgespalten werden kann; z.B. kann R-Q eine Disulfidgruppe sein oder eine Amid-, Ester-, Anhydrid, Thioamid-, Thioanhydrid- oder Harnstoffgruppe sein,
 - n bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,
 - m 30 bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,
 - o bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,
 - p bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,

Als Neoangiogenese-Marker seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt: Antikörper oder deren single-chain Fragmente oder lösliche rekombinante Rezeptoren bzw. am Rezeptor bindende Substrate, die sich richten gegen VEGF(-A,-B,-C,-D), gegen PIGF, aFGF, bFGF, PDGF, TGF-α, TGF-β, HGF, IGF-I, B61/LERK-1, FIk-1, FIk-1/KDR, G-CSF, GM-CSF, TNF-α, MCP-1, IL-8, PD-ECGF, Tie-1, Tie-2 und Thy-1 sowie die Verbindungen Paclitaxel und Derivate, Epothilon und Derivate. Außerdem kommen in Frage die antiangiogenen Faktoren Endostatin, 16 kDa Prolactin Fragment, Fibronectin Peptide, TIMP1,2,3,4, PAI-1 und 2, PF4, IP-10, Gro-β, Angiopoetin 2, Fumagillin (AGM1470), SCE (Shark Cartilage Extract), Thrombospondin, Angiostatin 2-Methoxyestradiol und Genistein.

Als MRI-Diagnostikum kommen Metallchelate von Lanthaniden wie z.B. Gd und Dy in Frage, aber auch Elemente wie Mn oder supraparamagnetische Teilchen wie z.B. Magnetite. Als Röntgendiagnostikum sind möglich jodhaltige Verbindungen wie z.B. Triojodaromaten, die z.B. auch in Liposomen verpackt sein können. Als Ultraschallkontrastmittel sind einsetzbar Polymere oder andere partikuläre Einheiten, die Gase enthalten oder freisetzen. Als Nahinfrarotkontrastmittel sind Verbindungen einsetzbar, die bevorzugt bei einer Wellenlänge von 600-1000 nm absorbieren und/oder fluoreszieren und z.B. längere konjugierte Ketten enthalten.

Als Brückenglieder kommen in Frage Kohlenwasserstoffketten, evtl. unterbrochen durch oder substituiert mit Heteroatomen, Zucker, Peptide oder Oligonucleotide.

Als Polymere geeignet sind dendritische Polymere mit reaktiven Gruppen in der Außenschale, z.B. Aminogruppen, wie sie in WO 93/14147, WO 93/12073, WO 95/02008, WO 95/20619, WO 95/24221, WO 96/02588, EP 684044, EP 672703 und US 5,530,092 beschrieben sind, Polysaccharide wie z.B. Dextran (vgl. EP 0 326 226), Hydroxyethylstärke, Polypeptide wie z.B. Polylysin, das linear oder dendritisch aufgebaut sein kann oder Polynucleotide.

25

15

20

30

Als Wirkgruppe W² seien genannt die Radionuklide der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.

Für die Wirkgruppe W¹oder W² kommen auch in Frage radio- oder photosensibilisierende Wirkgruppen wie z.B. Nitroimidazole oder Porphyrine.

 $\mathcal{L}(\mathbb{R}^n)$

Als Arzneimittel (W1) oder W2) seien beispielhaft genannt Mercaptopurin, N-Methyl-Formamid; 2:2-Amino-1,3,4-thiadiazol, Melphalan, Hexamethylmelanin, Dichlormethotrexat, Mitoguazon, Thymidin, 3% Galliumnitrat, Bromdeoxyuridin, Ioddeoxyuridin, Semustin, 1-(2-Chlorethyl)-3-(2,6-dioxo-3-N,N'-Hexamethylen-bis-acetamid, piperidyl)-1-nitrosoharnstoff, Erwinia-Asparaginase, Ifosfamid, 2-Mercaptoethansulfonat, Dibromdulcitol, Folsäureantagonist, 3-Deazauridin, löslicher Baker's Teniposid, Taxol, Homoharringtonin, Cyclo-Cytidin, Acivicin, ICRF-187, Spiromustin, Levamisol, Chlorozotocin, Aziridinylbenzochinon, Spirogermanium, Aclarubicin, Pentostatin, PALA, Carboplatin, Amsacrin, Caracemid, Iproplatin, Misonidazol, Dihydro-5azacytidin, 4'-Deoxy-doxorubicin, Menogaril, Triciribinphosphat, Fazarabin, Tiazofurin, Teroxiron, Ethiofos, N-(2-Hydroxyethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1acetamid, Mitoxantron, Acodazol, Amonafid, Fludarabinphosphat, Pibenzimol, Didemnin B, Merbaron, Dihydrolenperon, Flavon-8-essigsäure, Oxantrazol, Ipomeanol, Trimetrexat, Deoxyspergualin, Echinomyzin oder Dideoxycytidin.

Als Chemotherapeutika seien beispielhaft genannt Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, Methotrexat, 5-Fluoruracil, 6-Thioguanin, Cytarabin, Cyclophosphoamid und vorzugsweise Cisplatin.

Als Wirkgruppe geeignet sind weiterhin Wachstumsfaktorenhemmer wie z.B. Anti-PDGF [z.B. Triazolopyrimidin (Trapidil®)]; Angiostatin, Endostatin, Anti-Proliferativa wie z.B. Colchizin, Angiopeptin, Estradiol oder Antisense-Oligonukleotide; Aptamer-Oligonukleotide; PTK-Blocker wie z.B. Quercentin, Genistein, Erbstatin, Lavendustin A, Herbimycin A oder Aeoplysinin-1 oder

10

synthethische PTK-Blocker wie z.B. Tyrphostine, S-Aryl-Benylidenmalononitril-Verbindungen oder Benzylidenmalononitril (BMN)-Verbindungen.

Die Verknüpfung der Wirkgruppen mit den Neoangiogenese-Markern erfolgt je nach Wirkgruppe in an sich bekannter Weise. Dabei können auch geeignete Brückenglieder eingebaut sein, wie z.B. Diamine oder Polyamine, Alkohole, Carbonsäuren oder gemischte Brückengliedern aus Aminen, Alkoholen und/oder Carbonsäuren.

Late 1 . The Low Late of the treating Side (5.75) is

So können Tyrosin-Kinase-Hemmer (PTK-Blocker) vom Typ der Tyrphostine z.B. über ihre phenolischen OH-Gruppen an die Peptide von Neoangiogenese-Markern gebunden werden, indem diese zunächst mit cyclischen Anhydriden von aliphatischen und aromatischen Dicarbonsäuren verestert werden und anschließend mit dem N-Terminus des Peptids amidverknüpft werden.

Die Verknüpfung von Cisplatin an Neoangiogenese-Marker erfolgt analog zu der von Bogdanov et al. (Bioconjugate Chem. 7 (1996) 144-149) beschriebenen Methode.

Die zur Einführung von Wirkstoffen durchgeführte Addition oder Acylierung wird 20 mit Derivaten durchgeführt, die das gewünschte Chelat eventuell gebunden an eine Fluchtgruppe enthälten, oder aus denen der gewünschte Substituent durch die Reaktion generiert wird. Als Beispiele für Additionsreaktionen seien die Umsetzung von Isocyanaten und Isothiocyanaten genannt, wobei die Umsetzung von Isocyanaten bevorzugt in aprotischen Solventien, z.B. THF, 25 Dioxan, DMF, DMSO, Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, bevorzugt zwischen 0 und 50°C, gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Pyridin, Lutidin, N-Ethyldiisopropylamin, Methylmorpholin, durchgeführt wird. Die Umsetzung mit Isothiocyanaten wird in der Regel in Lösungsmitteln wie z.B. Wasser oder niederen Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder deren Mischungen, DMF, oder Mischungen aus DMF und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, bevorzugt zwischen 0 und 50°C, gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen Base wie WO 00/18439 PCT/EP99/07198

-11-

Triethylamin, Pyridin, Lutidin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder wie z.B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Alkalihydroxyden Erdalkali-, Calciumhydroxyd oder deren Carbonate, wie z.B. Magnesiumcarbonat, durchgeführt.

Beispiele für Acylierungsreaktionen sind die Umsetzung von freien 0.000 Carbonsäuren nach den dem Fachmann bekannten Methoden (z.B. J.P. Greenstein et al., Chemistry of the Amino Acids, John Wiley & Sons, N.Y., 1961, S. 943-5). Als vorteilhaft hat sich jedoch erwiesen, die Carboxylgruppe vor der Acylierungsreaktion in eine aktivierte Form wie z.B. Anhydrid, Aktivester oder Säurechlorid zu überführen (z.B. E. Gross et al., The Peptides, Academic Press, ್ರಾರ್ಟ್ಫ್ ್ N.Y. 1979, vol. 1,:S,65-314; N.F. Albertson, Org. React. 1962, 12: 157). and broth, they be

> Im Falle der Umsetzung mit Aktivester sei auf die dem Fachmann bekannte Literatur (z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E5, 1985, S. 633) verwiesen. Sie kann unter den oben für die Anhydridreaktion angegebenen Bedingungen durchgeführt werden. Es können aber auch aprotische Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid oder Chloroform verwendet werden.

20 -

25

30

15

; ;

5.50

Bei Säurechlorid-Umsetzungen werden nur aprotische Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Toluol oder THF bei Temperaturen zwischen -20 bis 50°C, bevorzugt zwischen 0 und 30°C, verwendet. Weiterhin sei auf die dem Fachmann vertraute Literatur (z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 15/2, 1974, S. 355-364) verwiesen.

Schutzgruppen für Carboxylgruppen, die nicht reagieren sollen und während der mit Wirkgruppen oder Neoangiogenese-Markern kurzzeitig Umsetzung geschützt werden sollen, sind Ester mit niederen Alkoholen wie Alkyl-, Aryl- oder Aralkylalkoholen, z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis-(p-Nitrophenyl)-methylalkohol sowie Trialkylsilylgruppen.

60 星点型 343

Die gegebenenfalls gewünschte Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, z.B. durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 bis 50°C oder im Fall von tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Die Einführung der gewünschten Metallionen in Chelate, bei denen die Wirkstoffe einen Metallkomplex enthalten, erfolgt wie z.B. in DE 34 01 052 beschrieben, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (z.B. das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome der Säuregruppen durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

Die Einführung der gewünschten Metallionen kann sowohl auf der Stufe der Komplexbildner, die vor der Kopplung an P oder W, als auch nach der Kopplung der unmetallierten Liganden erfolgen.

医静脉管 医生物 医电影 医克尔氏管 经股份 经帐户 医麻痹 医皮肤 医牙髓炎

医克克克氏试验检尿病 经股份 医二氏性皮肤

Die Herstellung der Verbindungen aus Formel II erfolgt dadurch, daß man Polymere, die reaktive Gruppen, z.B. Aminogruppen, Hydroxylgruppen oder Carboxylgruppen enthalten, die zusätzlich noch aktiviert sein können, zunächst mit Neoangiogenese-Markern, die ebenfalls aktiviert sein können und anschließend mit evtl. aktivierten Wirkstoffen umsetzt. Beispiele für aktivierte Carboxylgruppen sind Anhydride, p-Nitophenylester, N-Hydroxysuccinimidester, Pentafluorphenylester und Säurechloride. Ihre Herstellung und Umsetzung zu den Endprodukten ist dem Fachmann geläufig.

Die Herstellung der für die Kopplung an N und W benötigten und terminale reaktive Gruppen, z.B. Aminogruppen, tragenden Polymere kann im

25

-13-

allgemeinen von käuflichen bzw. nach oder analog literaturbekannter Methoden herstellbaren Polymeren, z.B. stickstoffhaltigen Kaskadenstartern, wie z.B. Ethylendiamin oder Butylendiamin, erfolgen. Die Einführung nachfolgender Generationen erfolgt nach literaturbekannten Methoden (z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1985; S. 364-381) durch Acylierungs- bzw. Alkylierungsreaktionen mit die gewünschten Strukturen aufweisenden geschützten Aminen, die zur Bindung an den Kaskadenkern befähigte funktionelle Gruppen wie z.B. Carbonsäuren, Isocyanate, Isothiocyanate oder aktivierte Carbonsäuren (wie z.B. Anhydride, Aktivester, Säurechloride) bzw. Halogenide (wie z.B. Chloride, Bromide, Iodide), Aziridin, Mesylate, Tosylate oder andere dem Fachmann bekannte Fluchtgruppen enthalten.

Die Reinigung der Endverbindungen nach Formel II erfolgt, gegebenenfalls nach Einstellung des pH-Wertes durch Zusatz einer Säure oder Base auf pH 6 bis 8, bevorzugt pH 7, vorzugsweise durch Ultrafiltration mit Membranen geeigneter Porengröße (z.B. Amicon®XM30, Amicon®Ym10, Amicon®YM3) oder Gelfiltration an z.B. geeigneten Sephadex®-Gelen.

第二十二十二屆 医环状腺 电电影电影 (1997) (1997) (1997) (1997) (1997) (1997)

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Mittel enthaltend ein in Wasser gelöstes, suspendiertes oder emulgiertes Neoangiogenese-Marker-Konjugat und die in der Galenik üblichen Zusätze und Stabilisatoren. Die Konzentration des Konjugats im Mittel beträgt je nach Anwendung 0,0001 bis 1,0 Mol/l. Sofern das Neoangiogenese-Marker-Konjugat als Wirkgruppe einen Komplex mit einem kurzlebigen Radioisotop trägt, werden die entsprechenden Mittel als Kit bereitgestellt, wobei in einem Behälter der Neoangiogenese-Marker gekoppelt an den metallfreien Komplexbildner vorliegt. Zu diesem wird unmittelbar vor der Verabreichung das gewünschte Radioisotop gegeben.

Die Mittel werden bevorzugt systemisch, d.h. intravenös oder intraarteriell appliziert. So erlaubt diese Applikationsart, daß auch Metastasen oder solche Läsionen, die noch sehr klein sind und diagnostisch nicht erfaßt werden können, aber besonders gut z.B. auf die Therapie mit Tyrosinkinasehemmern,

The first of the first of the second state of the

20

13 M. C.

Antimetaboliten oder ionisierender Strahlen ansprechen, gezielt erreicht werden können.

Alternativ können die Mittel auch über einen speziellen Katheter lokal an die Läsion verbracht werden. Dadurch wird kurzfristig eine mehr als 1000-fach höhere Konzentration am gewünschten Ort als nach intravenöser Applikation erreicht (Levitzki 1992, FASEB 6, 3275-3282) und eine weitere Steigerung der Selektivität erzielt.

Weitere Möglichkeiten ergeben sich durch lokale Verabreichungsarten, wie z.B. interstitelle Injektion oder die Verabreichung direkt in einen Tumor.

A TORREST BANK OF THE BURKER OF THE PROPERTY OF THE

Die jeweils applizierte Menge richtet sich nach der jeweiligen Wirkgruppe und der Größe der Läsion. Als orientierender oberer Grenzwert kann ein Wert angenommen werden, wie er auch bei Verabreichung des reinen Wirkstoffs verwendet werden würde. Auf Grund des wirkungsverstärkenden Effekts sowie der Möglichkeit den Wirkstoff spezifisch (über einen Katheter) einzubringen, liegt die erforderliche Dosis im allgemeinen jedoch weit unter diesem oberen Grenzwert.

20.

15

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

the training of the second

Beispiel 1

Verknüpfung von Erbstatin mit Paclitaxel

the state of the s

Erbstatin wird umgesetzt mit Bernsteinsäureanhydrid in aprotischen Solventien wie THF unter Zusatz einer nukleophil-freien Base wie Diispropyl-ethylamin. Das entstandene Ammoniumsalz des Bernsteinsäure-monophenylesters wird ohne weitere Aufreinigung mit Paclitaxel unter Zusatz von DCCI und N-Hydroxysuccinimid umgesetzt. Nach Abtrennung des ausgefallenen Dicyclohexylharnstoffs werden die flüchtigen Komponenten abgetrennt und das Produkt durch Chrömatographie gereinigt.

Beispiel 2

TIL

15

Verknüpfung von Carboxylgruppen enthältenden Wirkstoffen mit Thy-1-Antikörpern

- a) Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1

 Die Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1 erfolgt wie in der Literatur beschrieben (Lee et al., Circ. Res. 1998; 82:845-851).
- b) Verknüpfung von Carboxylgruppen enthaltenden Wirkstoffen mit Thy-1-Antikörpern
 Carboxylgruppen enthaltende Wirkstoffe werden in DMF mit dem Thy-1-Antikörper unter Zusatz von DCCI und N-Hydroxysuccinimid (NHS) umgesetzt.
 Nach Abtrennung des ausgefallenen Dicyclohexylharnstoffs wird NHS durch
 Extraktion mit Bicarbonatlösung abgetrennt, das DMF abgezogen und das Produkt chromatographisch gereinigt.

Beispiel 3

- Verknüpfung von N',N',N''',N'''-Tetrakis(tert.-butyloxycarboxy-methyl)-N''- (hydroxy-carboxy-methyl)-diethylen-triamin mit Thy-1-Antikörpern
 - a) Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1
 - Die Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1 erfolgt wie in der Literatur

beschrieben (Lee et al., Circ. Res. 1998; 82:845-851).

- b) NHS-Ester des N',N',N'",N'"-Tetrakis(tert.-butyloxycarboxy-methyl)-N"-(hydroxy-carboxy-methyl)-diethylen-triamins
- N',N',N''',N'''-Tetrakis(tert.-butyloxycarboxy-methyl)-N''-(hydroxy-5 mmol carboxy-methyl)-diethylen-triamin und 10 mmol N-Hydroxy-succinimid werden in 90 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Anschließend tropft man 10 mmol Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 10 ml absoluten Dimethylformamid, zum Reaktionsgemisch. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur, ifiltriert und erhält 10 eine 0.1 molare Lösung des NHS-Esters Diese wird für die folgenden Kopplungsreaktionen ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

化加速点加速 医睫

- N-[N',N',N"',N"'-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N"-(carboxy-methyl)c) diethylin-triamino]-Thy-1-Antikörper
- 10 mg Thy-1-Antikörper werden in 100 ml DMF in Lösung gebracht. Unter · 15 Argonatmosphäre tropft man 10 ml einer 0.1 molaren Lösung des NHS-Esters des N',N',N''',N'''-Tetrakis(tert.-butyloxycarboxy-methyl)-N''-(hydroxy-carboxymethyl)-diethylen-triamins (hergestellt wie unter Beispiel 3a beschrieben) hinzu und rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zur Spaltung der tert.-Butylester wird der weiße Rückstand mit 150 ml eines Gemisches aus Trifluoressigsäure: Anisol: Ethandithiol (95:2,5:2,5) behandelt. Anschließend wird im Vakuum bei Raumtemperatur aufkonzentriert (ca. 15-20 ml) und auf 150 ml absoluten Diethylether gegossen. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und durch Chromatographie an Kieselgel RP-18 aufgereinigt.
 - In-111-Komplex des N-[N',N'",N""-Tetrakis-(hydroxycarboxy-methyl)c) N"-(carboxy-methyl)-diethylen-triamino]-Thy-1-Antikörper
 - 1 mg N-[N',N',N",N"'-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N"-(carboxy-methyl)diethylin-triamino]-Thy-1-Antikörper (Beispiel 3b) wird in 1 ml 0.1 molarer 30 Natriumacetat-Lösung (pH=6) gelöst und mit 1 mCi Indium-111-tri-chlorid-Lösung (Amersham) versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch 10 min bei Raumtemperatur stehen. Die Markierungsausbeute wird durch HPLC-Analytik

20

17. Jan 19. 19.

bestimmt und ist größer als 95%.

d) Y-90-Komplex des N-[N',N',N''',N'''-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N''(carboxy-methyl)-diethylen-triamino]-Thy-1-Antikörper

1. mg N-[N',N',N''',N'''-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N''-(carboxy-methyl)diethylen-triamino]-Thy-1-Antikörper (Beispiel 3b) wird in 1 ml-0.1 molarer
Natriumacetat-Lösung (pH=6) gelöst und mit 1 mCi Yttrium-90-trichlorid
(Amersham) versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch 10 min bei
Raumtemperatur stehen- Die Markierungsausbeute wird durch HPLC-Analytik

cobride bestimmt und ist größer 94%.

e) Rhenium-186- N-[N',N',N''',N'''-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N''-(iyri) --- (carboxy-methyl)-diethylen-triamino]-Thy-1-Antikörper

် ၂၂၈ ကောင်ကုန္တာရွားသည်သို့သည်။ ကို ကို ကို မေတြနေတြင်း ကို လေသည်တွေ မေတြကောင်း

1 mg N-[N',N',N'",N'"-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N"-(carboxy-methyl)-diethylen-triamino]-Thy-1-Antikörper in 600 μl Phosphatpuffer (Na2HPO4, 0,5 mol/l, pH=8,5) werden mit 100 μl einer 0.15 molaren Trinatriumcitratdihydrat-Lösung, 500 μCi 186-Perrhenat-Lösung und abschließend mit 5 μl einer 0.2 molaren Zinn(II)chlorid-Dihydratlösung versetzt. Man inkubiert 10 min bei Raumtemperatur. Die Analytik der Markierung erfolgt mittels HPLC.

· "我们的我们就是一个一个人,我们就是一个人的,我们就是一个人的,我们就是一个人的。"

15

. 20

30

Technetium-99m-markierter Thy-1-Antikörper

- a) Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1
- Die Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1 erfolgt wie in der Literatur beschrieben (Lee et al., Circ. Res. 1998; 82:845-851).

b) DTPA-Thy-1.

Eine Lösung von 50 mg Thy-1-Antikörper in 50 ml Wasser wird mit 1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 9,5 eingestellt. Anschließend gibt man DTPA-Monoanhydrid-monoethylester hinzu, wobei der pH-Wert der Reaktionslösung durch Zugabe von 1 N Natronlauge konstant bei 9,5 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten bei Raumtemperatur

nachgerührt und anschließend der pH-Wert der Reaktionslösung durch Zugabe von 32%iger Natronlauge auf 11,5 eingestellt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 200 ml aufgefüllt. Die so erhaltene Produktlösung wird dreimal mittels einer YM3-Ultrafiltrationsmembran (cut-off 3000 Da; Amicon®) gegen destilliertes Wasser ultrafiltriert. Der verbleibende Rückstand wird mit entionisiertem Wasser auf ein Volumen von 500 ml aufgefüllt und die wäßrige Produktlösung gefriergetrocknet.

c) Technetium-99m- DTPA-Thy-1-Antikörper is 600 µl Phosphatpuffer (Na2HPO4, 0,5 mol/l, pH=8,5) werden mit 100 µl einer 0.15 molaren Trinatriumcitratdihydrat-Lösung, 500 µCi 99m-Pertechnetat-Lösung und abschließend mit 5 µl einer 0.2 molaren Zinn(II)chlorid-Dihydratlösung versetzt. Man inkubiert 10 min bei Raumtemperatur. Die Analytik der Markierung erfolgt mittels HPLC.

1912 the last a sew blive compacting the earth

Beispiel 5

. 10

15

. 20

Jodmarkierter Thy-1-Antikörper

The state of the s

STATE OF STATE

The state of the state of

a) Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1:

Die Herstellung von Antikörpern gegen Thy-1 erfolgt wie in der Literatur beschrieben (Lee et al., Circ. Res. 1998; 82:845-851).

There is the the party of the

- b) Jodmarkierung von Thy-1-Antikörpern
- Die Markierung von Antikörpern mit radioaktivem Jod (I-123, I-125 oder anderen Jodisotopen) ist dem Fachmann geläufig.

Beispiel 6

230 Polymer mit Metallkomplex und Thy-1-Antikörper

- a) Herstellung des Polymers
- Ein Kaskadenpolymer erhalten aus Diaminobutan und nachfolgender Umsetzung mit Vinylcyanid mit 32 terminalen Aminogruppen wird in WO

٠. ۶

WO 00/18439 PCT/EP99/07198

-19-

93/14147, WO 93/12073, WO 95/02008, WO 95/20619, WO 95/24221, WO 96/02588, EP 684044, EP 672703 oder US 5,530,092 beschrieben hergestellt oder – alternativ – käuflich erworben (Firma DSM, Niederlande).

5 b) Kopplung des Metallkomplexes

Ein aktiviertes Chelat auf der Basis von Cyclen, Gly-Me-DOTA (10-[1-critics Carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-tri-tert-butylester) mit drei durch tert.-Butylgruppen geschützten Carboxylgruppen wird wie in DE 3938992 beschrieben mit dem Polymer umgesetzt. Die Reaktion der Aminogruppen mit der Carboxylgruppe von Gly-Me-DOTA erfolgt dabei durch Vermittlung von Dicyclohexylcarbodiimid. Es wird darauf geachtet, daß die molare Menge an Gly-Me-DOTA so gewählt wird, daß derbeiten Aminogruppen des Polymers umgesetzt werden.

15 c) Kopplung des Thy-1-Antikörpers

Der in Beispiel 2a hergestellte Thy-1-Antikörper wird mit der in Beispiel 6b erhaltenen Verbindung unter Vermittlung von Dicyclohexylcarbodiimid in Analogie zur Umsetzung mit dem Chelatbildner umgesetzt.

11.1

Alternativ können der Chelatbildner und der Thy-1-Antikörper auch in einem Schritt mit dem Polymer umgesetzt werden, wobei darauf zu achten ist, daß die molaren Mengen der beiden Reaktanden so gewählt werden, daß sie kleiner sind als die Summer der molaren Menge an derivatisierbaren Aminogruppen des Polymers.

25

30

d) Technetium-99m- Gly-Me-DOTA-Thy-1-Antikörper-Polymer-Konjugat Die Markierung der in Beispiel 6c erhaltenen Verbindung mit radioaktivem Technetium-99m erfolgt wie in Beispiel 4c beschrieben. Dabei werden 1 mg Gly-Me-DOTA-Thy-1-Antikörper-Polymer-Konjugat in 600 µl Phosphatpuffer (Na2HPO4, 0,5 mol/l, pH=8,5) mit 100 µl einer 0.15 molaren Trinatriumcitratdihydrat-Lösung, 500 µCi 99m-Pertechnetat-Lösung und abschließend mit 5 µl einer 0.2 molaren Zinn(II)chlorid-Dihydratlösung versetzt. Man inkubiert 10 min bei Raumtemperatur. Die Analytik der Markierung erfolgt

A Section of the Control of the Control

mittels HPLC.

Beispiel 7

Diagnose von Tumoren mittels Gammakamera
Narkotisierte weiße Neuseeländer-Kaninchen (3-4 kg) mit implantierten
Tumoren (VX2) erhalten eine intravenöse Injektion einer Lösung von Rhenium186- N-[N',N',N''',N'''-Tetrakis (hydroxy-carboxy-methyl)-N''-(carboxy-methyl)diethylen-triamino]-Thy-1-Antikörper mit einer Aktivität von 10 MBq in einem
Volumen von 1 ml. Über einen Zeitraum von 1h, nach 2, 4, 6, 8, 12 und 24
Stunden werden Szintigramme mit einer handelsüblichen Gammakamera
angefertigt. Die Tumoren werden anhand der erhöhten Strahlungsintensität
identifiziert.

THE STATE OF STATE OF

in the state of the particle of the state of

Contraction of the second

BNSDOCID: <WO___0018439A2_!_>

5

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bis (IV)

$$+0.000 \times 10^{-10.00} \times 10^{-$$

$$\frac{(N-L^{1})_{n} - P^{1}}{(N-L^{1})_{n} - P^{1}} = Z - [P^{2} - (L^{2}-W^{2})_{m}]_{p}^{T}$$

$$\frac{(III)}{(III)} = \frac{1}{2} \frac{1}{10} \frac{1}{1$$

$$[(N - L^{0})_{n}^{-1} - P^{1}]_{o}^{-1} - R - Q - [P^{2} - (L^{2} - W^{2})_{m}]_{p}^{-1}]$$

$$(IV)$$

worin

- N für einen Neoangiogenese-Marker-Rest abgeleitet von Neoangiogenese15 Markern, Neoangiogenese-Marker-Teilsequenzen, Neoangiogenese-RezeptorAgonisten oder Antagonisten oder Antikörpern bzw. Fragmenten von
 Antikörpern steht,
- L¹, L² für eine direkte Bindung oder ein Brückenglied steht, wobei L¹ und L² auch identisch sein können,
- Z20 für eine Zentraleinheit, z.B. ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Sauerstoff-, Schwefelatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die von Heteroatomen unterbrochen oder mit Heteroatomen substituiert sein kann, und die linear oder verzweigt sein kann,
- P¹, P² für Polymere steht, die verschieden oder gleich sein können und zu
 25 Verknüpfungen mit L¹, L² bzw. Z, R und Q durch die Anwesenheit funktioneller
 Gruppen geeignet sind,
- für eine Wirkgruppe steht, die ein Diagnostikum oder Therapeutikum darstellt, wobei das Diagnostikum ein MRI-, Röntgen-, Ultraschall- oder Nahinfrarot-Kontrastmittel darstellt und das Therapeutikum eine radio-oder photosensibilisierende Substanz, ein Chemotherapeutikum, einen PTK-Blocker, Wachstumsfaktorenhemmer, ein Anti-Proliferativum oder einen Antikörper, ein Antikörperfragement, Peptid, Kohlenhydrat oder Oligonucleotid darstellt,
- W² für eine Wirkgruppe steht, die ein Diagnostikum, d.h. ein MRI, Röntgen-,

Ultraschall- oder Nahinfrarot-Kontrastmittel darstellt oder ein Radionuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y enthält oder die abgeleitet ist von einer radio-oder photosensibilisierenden Substanz, einem Arzneimittel, bevorzugt einem Chemotherapeutikum, einem Zytostatikum, einem PTK-Blocker, einem Wachstumsfaktorenhemmer oder einem Anti-Proliferativum,

- R, Q für Brückenglieder stehen, die so beschaffen sind, daß die Bindung im Körper aufgespalten werden kann; wobei R-Q bevorzügt eine Disulfidgruppe oder eine
 - 10 Amid-, Ester-, Anhydrid, Thioamid-, Thioamhydrid- oder Harnstoffgruppe ist,
- n bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht; ** さい かんしん かんしん
- m bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,
- o bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,
- p bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht,

15

als Diagnostikum und/oder als Therapeutikum zur Diagnose und/oder Behandlung von Tumoren.

 Verwendung nach Anspruch 1, worin der Neoangiogenese-Marker ein
 Antikörper oder ein single-chain Fragment oder löslicher rekombinanter Rezeptor bzw. Substrat ist, welche sich richtet gegen VEGF(-A,-B,-C,-D), gegen PIGF, aFGF, bFGF, PDGF, TGF-α, TGF-β, HGF, IGF-I, B61/LERK-1, FIk-1, FIk-1/KDR, G-CSF, GM-CSF, TNF-α, MCP-1, IL-8, PD-ECGF, Tie-1, Tie-2 und Thy-1 sowie die Verbindungen Paclitaxel und Derivate, Epothilon und Derivate.

- Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Neoangiogenese-Marker die antiangiogenen Faktoren Endostatin, 16 kDa Prolactin Fragment, Fibronectin Peptide, TIMP1,2,3,4, PAI-1 und 2, PF4, IP-10, Gro-β, Angiopoetin 2, Fumagillin (AGM1470), SCE (Shark Cartilage Extract),
- Thrombospondin, Angiostatin, 2- Methoxyestradiol und Genistein sind.
- 4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Wirkgruppe einen Alpha-, Beta- und/oder Gamma-Strahler, Positronen-Strahler, Auger- Elektronen-Strahler, Röntgen-Strahler und/oder einen Fluoreszenz- oder

15

1. Company of the com

Programme and the second second

Phosphoreszenz-Strahler enthält.

- 5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Wirkgruppe ein Radionuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe,
- 5 Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y enthält.
- ազդեն 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die enis թա Wirkgruppen sich ableiten von einem Metallkomplex eines Radionuklids der
 - Elemente Ag, As, Au, Bi, Cu, Ga, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Pb, Pd, Pm, Pr, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.
 - 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, worin das Radionuklid ¹⁸⁸Re, ⁹⁰Y oder ¹¹¹In ist.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W eine radiosensibilisierende Verbindung darstellt.

- Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W
 ein Nitroimidazolderivat darstellt.
 - 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W eine photosensibilisierende Verbindung darstellt.

And the state of the Annual State of the Sta

The Control of the Co

4.00

- 251. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W ein Porphyrinderivat darstellt.
 - 12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel ein Chemotherapeutikum, ein Zytostatikum, ein PTK-Blocker, Wachstumsfaktorenhemmer oder Anti-Proliferativum ist.
 - 13. Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W¹ oder W² Vinblastin-, Doxorubicin-, Bleomycin-, Methotrexat-, 5-

the state of the state of

Fluoruracil-, 6-Thioguanin-, Cytarabin-, Cyclophosphamid- oder ein Cisplatin-Rest ist.

14. Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die
 5 Wirkgruppe W¹ oder W² sich ableitet von einem Quercentin-, Genistein-, Erbstatin-, Lavendustin A-, Herbimycin A-, Aeoplysinin-1-Tyrphostine-, S-Aryl-Benzylidenmalononitril- oder Benzylidenmalononitril-Rest.

建物产品 经经营证 "我们还是我们

- 15. Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W¹ oder W² sich ableitet von einem Mercaptopurin-, N-Methyl-Formamid-, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol-, Melphalan-, Hexamethylmelanin-, Galliumnitrat-, 3% Thymidin-, Dichlormethotrexat-, Mitoguazon-, Sumarin-, Bromdeoxyuridin-, loddeoxyuridin-, Semustin, 1-(2-Chlorethyl)-3-(2,6-dioxo-3piperidyl)-1-nitrosoharnstoff-, N,N'-Hexamethylen-bis-acetamid-, Azacitidin-, Dibromdulcitol-, Envinia-Asparaginase-, Ifosfamid, 2-Mercaptoethansulfonat-, Teniposid-, Taxol-, 3-Deazauridin-, Folsäureantagonist, Homoharringtonin-, Cyclo-Cytidin-, Acivicin-, ICRF-187-, Spiromustin-, Levamisol-, Chlorozotocin-, Aziridinylbenzochinon-, Spirogermanium-, Aclarubicin-, Pentostatin-, PALA-, Carboplatin-, Amsacrin-, Caracemid-, Iproplatin-, Misonidazol-, Dihydro-5-20 azacytidin-, 4'-Deoxy-doxorubicin-, Menogaril-, Triciribinphosphat-, Fazarabin-, Tiazofurin-, Teroxiron-, Ethiofos-, N-(2-Hydroxyethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1acetamid-. Mitoxantron-, Acodazol-, Amonafid-, Fludarabinphosphat-, Pibenzimol-, Didemnin B-, Merbaron-, Dihydrolenperon-, Flavon-8-essigsäure-, Oxantrazol-, Ipomeanol-, Trimetrexat-, Deoxyspergualin-, Echinomyzin oder einem Dideoxycytidin-Rest. 25
 - 16. Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W¹ oder W² sich ableitet von einem Anti-PDGF oder einem Triazolopyrimidin.
 - 17. Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W¹ oder W² sich ableitet von Colchizin, Angiopeptin, Estradiol oder einem ACE-Hemmer.

- 18. Verbindung gemäß allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W¹ oder W² sich ableitet von Simvastatin oder Probucol.
- Therapeutische Mittel enthaltend eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche gelöst, emulgiert oder suspendiert in einem Medium, bevorzugt einem wäßrigen Medium mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen, Zusätzen und/oder Stabilisatoren.

tig of the second second

gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Neoangiogenese-Marker an ein Diagnostikum oder Therapeutikum geköppelt wird.

-S-0:// 1.41 1

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV)

15 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Neoangiogenese-Marker

über ein Brückenglied an einen Wirkstoff gekoppelt wird.

The second of th

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II-IV) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere Neoangiogenese-Marker und ein oder mehrere Wirkstoffe an ein gemeinsames Trägermolekül gekoppelt werden.

ii ristoriu. 4

ីស វ ២០ទំព**ា**ទ

Tennos va - Liftnand Salosa and Artica Meet Salosa and Delivery The erical and severe of the control of the Control and Peace that had become

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 49/00, 47/48, 51/10, 49/04

(51) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/18439

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

6. April 2000 (06.04.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/07198

(22) Internationales Anmeldedatum:

29. September 1999

(29.09.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 45 798.7

29. September 1998 (29.09.98) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse

178, D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). MUSCHICK, Peter [DE/DE]; Biesenthaler Weg 3, D-16321 Ladeburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, ES, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenrichts: 14. September 2000 (14.09.00)

(54) Title: USE OF NEOANGIOGENESIS MARKERS FOR DIAGNOSING AND TREATING TUMOURS BY THERAPY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NEOANGIOGENESE-MARKERN FÜR DIAGNOSE UND THERAPIE VON TUMOREN

(57) Abstract

The invention relates to the use of conjugates consisting of neoangiogenesis markers and active groups for diagnosing and/or treating tumours by therapy, to novel neoangiogenesis marker conjugates, to agents containing these compounds, and to methods for producing them.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Konjugaten aus Neoangiogenese-Markern und Wirkgruppen zur Diagnose und/oder Therapie von Tumoren, sowie neue Neoangiogenese-Marker-Konjugate, diese Verbindungen enthaltende Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT··	Österreich	FR -	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	
AU.	Australien	·GA 、	Gabun	LV	Lettland	SZ	Senegal Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB "	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	· GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	
BB	Barbados	GH ·	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Togo
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	. TM	Tadschikistan
BF	Burkina Faso	GR.	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Turkmenistan
BG	Bulgarien		Ungam	ML	N. 4. 111	TT	Türkei
ВЈ	Benin	IE '	. Irland	MN	Mongolei		Trinidad und Tobago
BR	Brasilien		Israel	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BY,	Belanis	IS .	Island	MW	Malawi	UG	Uganda
CA	Kanada	IT	Italien	MX		US	Vereinigte Staaten von
CF	Zentralafrikanische Republik	. JP			Mexiko		Amerika
CG	Kongo	KE	Japan Kenia	NE NL	Niger	UZ	Usbekistan
СН	Schweiz .	KG	Kirgisistan		Niederlande	VN	Vietnam
CI	Côte d'Ivoire	KP.	. •	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien .
CM	Kamerun	KF.	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CN	China	KR	Kolea	PL	Polen		•
CU	Kuba		Republik Korea	PT	Portugal		
cz		KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
DE	Tschechische Republik Deutschland	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		•
		CI .	Liechtenstein	SD	Sudan	-	
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden	· · ·	
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur	, ,	·
							•

Inte onal Application No PCT/EP 99/07198

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER PC 7 A61K49/00 A61K A61K49/04 A61K51/10 A61K47/48 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category * WO 87 04164 A (UNIV MELBOURNE) 1, 2, 4-6,X 16 July 1987 (1987-07-16) 8,19-21 page 21, line 8-24; figure 10; tables 1,2 LEE W S ET AL: "Thy - 1, a novel marker 1, 2, 4-6,8,19-21 for angiogenesis upregulated by inflammatory cytokines 'see comments!" CIRCULATION RESEARCH, US, GRUNE AND STRATTON, BALTIMORE, vol. 82, no. 8, 4 May 1998 (1998-05-04), pages 845-851, XP002119748 ISSN: 0009-7330 cited in the application the whole document Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents: "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance cited to understand the principle or theory underlying the earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means ments, such combination being obvious to a person skilled document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search 7 June 2000 15/06/2000 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijewijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Veronese, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

Ints onal Application No PCT/EP 99/07198

		PCT/EP 99/07198 -
	MION) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category •	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Ρ,Υ	WO 99 45951 A (LEE WEN SEN ;SHAW SHYH YU (CN); JAIN MUKESH K (US); HABER CAROL EF) 16 September 1999 (1999-09-16) page 19, line 1-41; claims	1,2,4-6, 8,19-21
Υ	WO 97 31655 A (CASORATI GIULIA ;CORTI ANGELO (IT); DELLABONA PAOLO (IT); PELAGI M) 4 September 1997 (1997-09-04) examples 1.3,1.5,1.6,2,2.3 page 14, line 4	1,2,4-6, 8,19-21
Y	AL-YAHYAEE S A S ET AL: "CELL TARGETING OF A PORE-FORMING TOXIN, CYTA BETA-ENDOTOXIN FROM BACILLUS THURINGIENSIS SUBSPECIES ISRAELENSIS, BY CONJUGATING CYTA WITH ANTI-THY 1 MONOCLONAL ANTIBODIES AND INSULIN" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 7, no. 4, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 451-460, XP000637463 ISSN: 1043-1802 the whole document	1 6 11 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
P,Y	WO 98 47541 A (COCKBAIN JULIAN R M; KLAVENESS JO (NO); NAEVESTAD ANNE (NO); NYCOM) 29 October 1998 (1998-10-29) the whole document	1,2,4-6, 8,19-21
P,Y	WO 99 40947 A (ESHIMA DENNIS ;POLLAK ALFRED (CA); THORNBACK JOHN (CA); FAUCONNIER) 19 August 1999 (1999-08-19) the whole document	1,2,4-6, 8,19-21
A	WO 97 33552 A (LI CHUN ;WALLACE SIDNEY (US); YU DONG FANG (US); WALLACE TECH INC) 18 September 1997 (1997-09-18) page 14, line 21 -page 15, line 11 example 1 claims 1,4-11 figures 1-5	1,2
Α	WO 97 19938 A (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION ;AMAT GUERRI FRANCISCO (ES); SOUTO) 5 June 1997 (1997-06-05) the whole document	1,2
A	EP 0 781 778 A (PHARMACHEMIE BV) 2 July 1997 (1997-07-02) the whole document	1,2
	-/	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Inte. onal Application No PCT/EP 99/07198

		PCT/EP 99	/07198	
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			, .
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to daim No.	~
A	NERI D ET AL: "Targeting by affinity-matured recombinant antibody fragments of an angiogenesis associated fibronectin isoform" NATURE BIOTECHNOLOGY, US, NATURE PUBLISHING, vol. 15, no. 12, November 1997 (1997-11), pages 1271-1275, XP002124779 ISSN: 1087-0156 page 1271, column 1 -page 1272, column 1		1,2,4,6, 8,19-21	
A	ARAP W ET AL: "CANCER TREATMENT BY TARGETED DRUG DELIVERY TO TUMOR VASCULATURE IN A MOUSE MODEL" SCIENCE, US, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, VOI. 279, 16 January 1998 (1998-01-16), pages 377-380, XP000857470 ISSN: 0036-8075 page 378, column 1 -page 379, column 1 figure 3 page 380, column 1-2		,	
A	WO 95 12414 A (REPLIGEN CORP) 11 May 1995 (1995-05-11) page 4, line 28 -page 5, line 5 page 6, line 12-17 page 9, line 11-14 page 15, line 13 -page 16, line 10 page 44, line 30 claims; examples 10,17,22,24,31,36	The property of the property o	1,2,4,6, 8,19-21	
		1 N 1		

The International Searching Authority has established that this international application contains multiple (groups of) inventions as follows:

1. Claim nos.: 1, 2, 4-8, 12, 19-21

Use of conjugates consisting of Thy-1 antibodies and diagnostic active groups for diagnosing tumors, said diagnostic active groups being chosen from the following: jodine-123, jodine-125 or a complex of one of the following metals: indium-111, Y-90, rhenium-186, technetium-99: 10 10 Margurate 1980. 1 186. 186.

2. Claim nos.: 1, 2, 4-8, 12, 19-21

Use of conjugates consisting of Thy-1 antibodies and therapeutic active groups for diagnosing tumors, said therapeutic active groups being chosen from the following: iodine-123, iodine-125 or a complex of one of the following metals: indium-111, Y-90, rhenium-186, technetium-99.

3. Claim nos.: 1, 2, 12, 14, 19-21

Use of conjugates consisting of erbstatin and paclitaxel for treating The second secon

A PERSON AND A COMMENT OF A SECURITION OF A SE

International application No. PCT/EP 99/07198

Continued from field I.2

Claim nos.: 3, 9-11, 13, 15-18, 22

Patent claim nos. 1-22 relate to a disproportionately large number of possible compounds/products. These claims actually cover so many options and possible permutations that they are so unclear and so imprecise within the meaning of PCT Article 6 that a meaningful search is impossible. The search was therefore restricted to those parts of the claims which can be considered clear and precise, namely the compounds that are cited in the examples of embodiments (Th-1 antibodies - radionuclide conjugates) and (erbstatin-paclitaxel conjugates). Only the items which were adequately disclosed in the description and supported by the description are listed under the objection as to the lack of uniformity of the invention.

Claims which were not searched completely: 1, 2, 4-8, 12, 14, 19-21 Claims which were not searched: 3, 9-11, 13, 15-18, 22

The applicant is advised that patent claims or parts of patent claims relating to inventions for which no international search has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in keeping with the PCT Chapter II procedure.

Information on patent family members

Int. onal Application No PCT/EP 99/07198

		tent document in search rep		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
	WO	8704164	Α	16-07-1987	AU EP	6843287 0252951		28-07-1987 20-01-1988
	WO	9945951	A	-16-09-1999	NON		· :	× .
	WO	9731655	A	04-09-1997	IT	MI960358		27-08-1997
					AU	1769497		16-09-1997
			ia ∰r i zži ži.ba.	Fig. 17 Mei. 12 Mei. 14 Mei. 17 Mei. 17 Mei. 17 Mei. 18 Mei. 1	CAN EP	2247308 0885015		04-09-1997 23-12-1998
•	WO	9847541	A	29-10-1998	AU	4718297		22-05-1998
					AU	4786697		22-05-1998
					. AU AU	4786797	_	22-05-1998
					AU	4787097 7068798		22-05-1998 13-11-1998
~·	,	2 to 14	· . er - y 44*		- BG	103438		31-01-2000
				Application of the state of the state of	- · · - · · · BG	103439	A Property	31-01-2000
		4 - 4 - 1 3	:	FOR SHEET STATE	* *** BR *	9712683		19-10-1999
		HETOLOGIC IN THE		ene esse a ray or e	· ·· · · CN	1238700		15-12-1999
		·. :			CN	1234742		10-11-1999
	:				CZ	9901494		15-09-1999
					√ EP :	0973552		26-01-2000
					EP EP	0991427 0963209		12-04-2000 15-12-1999
					. EP	0903203		09-02-2000
		~ <u>:</u>			WO	9818500		07-05-1998
		•		41	WO .	9818501		07-05-1998
					WO	9818495		07-05-1998
					WO	9818498		07-05-1998
			:	· · ·	NO NO	991889 991890		28-06-1999 28-06-1999
	MO	9940947	, A	19-08-1999	AU	2406699	À	30-08-1999
	WO	9733552	: A	18-09-1997	AU	2580697		01-10-1997
					- BR	9710646		11-01-2000
					CA	2250295		18-09-1997
					CN CZ	1217662 9802908		26-05-1999 14-07-1999
					EP	0932399		04-08-1999
				A STATE OF THE STA	no No	984210		11-11-1998
					PL	328807		15-02-1999
	• :			A CONTRACTOR OF THE STATE OF TH	US	5977163		02-11-1999
*	WO	9719938	A	05-06-1997	· ES	2105983		16-10-1997
					ES	2121549		16-11-1998
	EP	0781778	A	02-07-1997	CA	2192424		30-06-1997
	د				JP	9202796		05-08-1997
					US	5760072	′ ·A 	02-06-1998
	WO	9512414	. A.	11-05-1995	· ~ AU	117179	5 A ``	23-05-1995

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1982)

Inte consider Aktonzolchon
PCT/FP QQ/071Q8

	<u> </u>	101761	99/ 0/ 190
A. KLASSIFEZIERUNG DES ANMELD IPK 7 A61K49/00	ungsgegenstandes A61K47/48 A61K51/10	A61K49/04	
•			, . ·
vach der Internationalen Patentidassifik 3. RECHERCHIERTE GEBIETE	ation (IPK) oder nach der nationalen Klass	Ifikation und der IPK	
	fikationssystem und Klassifikationssymbole)	
IPK 7 A61K			•• •
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		. , ; * *	
techerchierte aber nicht zum Mindestpi	rüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	reit diese unter die recherchierten Geb	iste fallen
	e de estados		
Vährend der Internationalen Recherche	s konsultierte elektronische Datenbank (Na	me der Datenbank und evti. verwend	ete Suchbearlife)
ď.			
April 1985 Section			
	A TANTATA LA		
15			-
ALS WESENTLICH ANGESEHENE	UNTERLAGEN itlichung, soweit erforderlich unter Angabe		
ategorie* . Sezeichnung der veromer	michung, sower, errorderlich unter Angabe	der in Betracht Kommenden Telle	Betr. Anapruch Nr.
WO 87 04164	A (UNIV MELBOURNE)		1 2 4 6
	87 (1987-07-16)	•	1,2,4-6, 8,19-21
Seite 21, Ze	eile 8-24; Abbildung 10	O;	0,15 21
Tabellen 1,	2		
LEE W S ET	AL: "Thy - 1, a novel	mankon	1 2 4-6
	nesis upregulated by	mar Ker	1,2,4-6, 8,19-21
STRATTON, B Bd. 82, Nr. Seiten 845-	8, 4. Mai 1998 (1998–1 851, XP002119748	05-04),	
ISSN: 0009	-/330 ldung erwähnt	14	* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
das ganze D		مراج م <u>ست</u> ار م	
			1
		/	
	the two services		
X Weltere Veröffentlichungen sind entnehmen	d der Fontsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentfamilie	
Besondere Kategorien von angegebe		T* Spätere Veröffentlichung, die nach oder dem Prioritätsdatum veröffen	dem Internationalen Anmeldedatum
'A" Veröffentlichung, die den aligemeis aber nicht als besonders bedeuts	am anzusehen ist	 Anmeldung nicht kollidiert, sonder 	
'E" älteres Dokument, das jedoch erst Anmeldedatum veröffentlicht won	rian let	Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer B	
achainan zu leasan ortar dumb d	einen Prioritätaanspruch zweitelhaft er-	kann allein aufgrund dieser Veröff	entlichung nicht als neu oder auf
anderen im Recherchenbericht g	enannten Veröffentlichung belegt werden besonderen Grund angegeben ist (wie	Y* Veröffentlichung von besonderer B	edeutung; die beanspruchte Erfindu
ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine eine Benutzung, eine Ausstellung P' Veröffentlichung, die vor dem intei dem beanspruchten Prioritätsdate	g oder andere Maßnahmen bezieht mationalen Anmeldedaturn, aber nach	kann nicht als auf erfinderischer T werden, wenn die Veröffentlichun Veröffentlichungen dieser Katego diese Verbindung für einen Fachn "&" Veröffentlichung, die Mitglied derse	g mit einer oder mehreren anderen rie in Verbindung gebracht wird und rann naheliegend ist
Datum des Abschlusses der internation		Absendedatum des internationale	
7. Juni 2000		15/06/2000	
Name und Postanschrift der Internation	nalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	ımt, P.B. 5818 Patentisan 2		
	40, Tx. 31 651 epo ni,	Veronese, A	
· ·			

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1982)

Int. Jonales Aldenzeichen
PCT/EP 99/07198

C /Forth	ALOWEGENER WALLANGE CONTRACTOR	PCT/EP 99/07198	
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommen		
	Angabe der in Betracht komment	Betr. Anspruch Nr.	
P,Y	WO 99 45951 A (LEE WEN SEN ;SHAW SHYH YU (CN); JAIN MUKESH K (US); HABER CAROL EF) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 19, Zeile 1-41; Ansprüche	1,2,4-6, 8,19-21	
Y .	WO 97 31655 A (CASORATI GIULIA ;CORTI ANGELO (IT); DELLABONA PAOLO (IT); PELAGI M) 4. September 1997 (1997-09-04) Beispiele 1.3,1.5,1.6,2,2.3 Seite 14, Zeile 4	1,2,4-6, 8,19-21	-
Y	AL-YAHYAEE S A S ET AL: "CELL TARGETING OF A PORE-FORMING TOXIN, CYTA BETA-ENDOTOXIN FROM BACILLUS THURINGIENSIS SUBSPECIES ISRAELENSIS, BY CONJUGATING CYTA WITH ANTI-THY 1 MONOCLONAL ANTIBODIES AND INSULIN" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, Bd. 7, Nr. 4, 1. Juli 1996 (1996-07-01), Seiten 451-460, XP000637463 ISSN: 1043-1802 das ganze Dokument	가 보고 그가 함께 보고 보고 한 : 14명 G. 44 (1) - 51 (1) 전 : 14명 G. 44 (1)	é
Ρ,Υ	WO 98 47541 A (COCKBAIN JULIAN R M; KLAVENESS JO (NO); NAEVESTAD ANNE (NO); NYCOM) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) das ganze Dokument	1,2,4-6, 8,19-21	
Ρ,Υ	WO 99 40947 A (ESHIMA DENNIS ; POLLAK ALFRED (CA); THORNBACK JOHN (CA); FAUCONNIER) 19. August 1999 (1999-08-19) das ganze Dokument	1,2,4-6, 8,19-21	
A	WO 97 33552 A (LI CHUN ;WALLACE SIDNEY (US); YU DONG FANG (US); WALLACE TECH INC) 18. September 1997 (1997-09-18) Seite 14, Zeile 21 -Seite 15, Zeile 11 Beispiel 1 Ansprüche 1,4-11 Abbildungen 1-5	1,2	
A	WO 97 19938 A (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION; AMAT GUERRI FRANCISCO (ES); SOUTO) 5. Juni 1997 (1997-06-05) das ganze Dokument	1,2	
A	EP 0 781 778 A (PHARMACHEMIE BV) 2. Juli 1997 (1997-07-02) das ganze Dokument	1,2	
	·-/	0,	
	R		

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992) .

PCT/EP 99/07198

A NERI D ET AL: "Targeting by affinity—matured recombinant antibody fragments of an angiogenesis associated fibronectin isoform" NATURE BIOTECHNOLOGY, US, NATURE PUBLISHING, Bd. 15, Nr. 12, November 1997 (1997—11), Seiten 1271—1275, XPO02124779 ISSN: 1088-70156 Seite 1271, Spalte 1 —Seite 1272, Spalte 1 A ARAP W ET AL: "CANCER TREATMENT BY TARGETED DRUG DELIVERY TO TUMOR VASCULATURE IN A MOUSE MODEL." SCIENCE, US, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, Bd. 279, 16. Januar 1998 (1998—01—16), Seiten 377-380, XPO00857470 ISSN: 0036-8075 Seite 378, Spalte 1—Seite 379, Spalte 1 A WO 95 12414 A (REPLIGEN CORP) 11. Mai 1995 (1995—05—11) Seite 4, Zeile 28—Seite 5, Zeile 5 Seite 4, Zeile 28—Seite 5, Zeile 10 Seite 4, Zeile 30 Ansprüche; Beispiele 10,17,22,24,31,36	0.5000	PCI/EP 99,	/ 0/138
Bd. 15, Nr. 12, November 1997 (1997-11), Seiten 1271-1275, XP002124779 ISSN: 1087-0156 Seite 1271, Spalte 1 -Seite 1272, Spalte 1 A ARAP W ET AL: "CANCER TREATMENT BY TARGETED DRUG DELIVERY TO TUMOR VASCULATURE IN A MOUSE MODEL" SCIENCE, US, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, Bd. 279, 16. Januar 1998 (1998-01-16), Seiten 377-380, XP000857470 ISSN: 0036-8075 Seite 378, Spalte 1 -Seite 379, Spalte 1 Abbildung 3 Seite 380, Spalte 1-2 A WO 95 12414 A (REPLIGEN CORP) 11. Mai 1995 (1995-05-11) Seite 4, Zeile 28 -Seite 5, Zeile 5 Seite 6, Zeile 12-17 Seite 9, Zeile 11-14 Seite 15, Zeile 13 -Seite 16, Zeile 10 Seite 44, Zeile 30 Ansprüche; Beispiele 10,17,22,24,31,36			Rote Assessable
Bd. 15, Nr. 12, November 1997 (1997-11), Seiten 1271-1275, XP002124779 ISSN: 1087-0156 Seite 1271, Spalte 1 -Seite 1272, Spalte 1 A ARAP W ET AL: "CANCER TREATMENT BY TARGETED DRUG DELIVERY TO TUMOR VASCULATURE IN A MOUSE MODEL" SCIENCE, US, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, Bd. 279, 16. Januar 1998 (1998-01-16), Seiten 377-380, XP000857470 ISSN: 0036-8075 Seite 378, Spalte 1 -Seite 379, Spalte 1 Abbildung 3 Seite 380, Spalte 1-2 A WO 95 12414 A (REPLIGEN CORP) 11. Mai 1995 (1995-05-11) Seite 4, Zeile 28 -Seite 5, Zeile 5 Seite 6, Zeile 12-17 Seite 9, Zeile 11-14 Seite 15, Zeile 13 -Seite 16, Zeile 10 Seite 44, Zeile 30 Ansprüche; Beispiele 10,17,22,24,31,36	vareforte.	Control in the Annual in the A	ber. Ampruch Mr.
Bd. 2/9, 16. Januar 1998 (1998-01-16), Seiten 377-380, XP000857470 ISSN: 0036-8075 Seite 378, Spalte 1 -Seite 379, Spalte 1 Abbildung 3 Seite 380, Spalte 1-2 A W0 95 12414 A (REPLIGEN CORP) 11. Mai 1995 (1995-05-11) Seite 4, Zeile 28 -Seite 5, Zeile 5 Seite 6, Zeile 12-17 Seite 9, Zeile 11-14 Seite 15, Zeile 13 -Seite 16, Zeile 10 Seite 44, Zeile 30 Ansprüche; Beispiele 10,17,22,24,31,36	Α	Bd. 15, Nr. 12, November 1997 (1997-11), Seiten 1271-1275, XP002124779 ISSN: 1087-0156 Seite 1271, Spalte 1 -Seite 1272, Spalte 1	
11. Mai 1995 (1995-05-11) Seite 4, Zeile 28 -Seite 5, Zeile 5 Seite 6, Zeile 12-17 Seite 9, Zeile 11-14 Seite 15, Zeile 13 -Seite 16, Zeile 10 Seite 44, Zeile 30 Ansprüche; Beispiele 10,17,22,24,31,36	A .	Bd. 2/9, 16. Januar 1998 (1998-01-16), Seiten 377-380, XP000857470 ISSN: 0036-8075 Seite 378, Spalte 1 -Seite 379, Spalte 1 Abbildung 3	1,2,4,6, 8,19-21
	Α	11. Mai 1995 (1995-05-11) Seite 4, Zeile 28 -Seite 5, Zeile 5 Seite 6, Zeile 12-17 Seite 9, Zeile 11-14 Seite 15, Zeile 13 -Seite 16, Zeile 10 Seite 44, Zeile 30	8,19-21
			1
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			*
			:

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99 \(D7198 \)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2,4-8,12,19-21

Verwendung von Konjugaten aus Thy-1 Antikörpern und diagnostischen Wirkgruppen zur Diagnose von Tumoren, wobei diagnose von Tumoren, wobei die diagnostischen Wirkgruppen ausgewählt werden aus Iod-123, Jod-125, oder einem Komplex eines der folgenden Metalle: Indium-111, Y-90, Rhenium-186, Technetium-99.

2. Ansprüche: 1,2,4-8,12,19-21

Verwendung von Konjugaten aus Thy-1 Antikörpern und therapeutische Wirkgruppen zur Behandlung von Tumoren, wobeigebeit die therapeutischen Wirkgruppen ausgewählt werden aus 🚊 🕬 🕬 Iod-123, Jod-125, oder einem Komplex einer der folgenden in 1839 bei Metalle: Indium-111, Y-90, Rhenium-186, Technetium-99. and the second s

3. Ansprüche: 1,2,12,14,19-21

The transfer of the state of the Verwendung von Konjugaten aus Erbstatin und Paclitaxel zur Behandlung von Tumoren

and the state of t

BNSDOCID: <WO__0018439A3_I_>

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99 07198

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 3,9-11,13,15-18,22

Die geltenden Patentansprüche 1-22 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, und mögliche Permutationen, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar und zu weitläufig gefaßt erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichten. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar und knapp gefaßt gelten können, nämlich Verbindungen, die in den Ausführungsbeispielen angegeben sind (Th-1 Antikörpern – Radionuclide Konjugate) und (Erbstatin-Paclitaxel Konjugate).

Unten dem Einwand mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung sind nur die Gegenstände aufgeführt worden, die ausreichend in der Beschreibung offenbart und von den Beschreibung gestützt werden.

Unvollständig Rechercherte Ansprüche: 1,2, 4-8,12,14,19-21 Nicht Rechercherte Ansprüche: 3,9-11,13,15-18,22

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte. Inales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07198

	Recherchenber Irtes Patentdo		- Datum der Veröffentlichung	5	Mitglied(er) der Patentfamilie		© Datum der Veröffentlichung
WO	8704164	Α	16-07-1987	· AU	6843287	Α .	28-07-1987
-		· · ·	*	EP	0252951		20-01-1988
- WO	9945951	Α	16-09-1999	KE	ÍNE		
WO	9731655	Α	04-09-1997	IT	MI960358		27-08-1997
				AU	1769497		16-09-1997
	••			CA	2247308		04-09-1997
		<u>:</u>	the year of the second	EP.	0885015	Α .	23-12-1998
WO	9847541	À	29-10-1998	AU	4718297		22-05-1998
٠.	•		The state of the s	AU	4786697		22-05-1998
•	. 1			· AU	4786797		22-05-1998
				AU	4787097		22-05-1998
•		•	and the first of the second of	, AU	7068798		13-11-1998 s S
		77 7		BG	103438		31-01-2000
	. 4			BG	103439		31-01-2000
	•			BR	9712683		19-10-1999
			7. 1	CN	1238700		15-12-1999
`. 	• .	** *		CN			10-11-1999
				CZ			15-09-1999 ⁽¹⁾
•	·			· EP	0973552		26-01-2000
					0991427		12-04-2000
				EP Ep	0963209		15-12-1999
				WO	0977600		09-02-2000
			0)0	WO.	9818500		07-05-1998
		-	. *	WO	9818501 9818495		07-05-1998
				WO	9818498		07-05-1998
			•	NO	991889		07-05-1998 39-06-1999
				- NO	991890		28-06-1999 28-06-1999
WO	9940947	A	19-08-1999	AU	2406699	A	30-08-1999
WO	9733552	Α	18-09-1997	AU	2580697	Λ	01_10_1007
		,		BR'	9710646		01-10-1997 11-01-2000
			• •	CA	2250295		18-09-1997
				CN	1217662		26-05-1999
-				CZ	9802908	Ä	14-07-1999
		, :		EP	0932399	Ä	04-08-1999
			•	NO	984210	A	11-11-1998
				PL	328807		15-02-1999
			•	US	5977163		02-11-1999
WO	9719938	Α	05-06-1997	ES	2105983	Α	16-10-1997
			·	ES	2121549		16-11-1998
EP	0781778	. A	02-07-1997	· CA	2192424	Α	30-06-1997
				JP	9202796		05-08-1997
				US	5760072		02-06-1998
W۸	9512414	A	11-05-1995	AU	1171795		23-05-1995

Formblatt PCT//SA/210 (Anhang Patentiamilie)(Jul 1992)